

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2006 年 1 月 12 日 (12.01.2006)

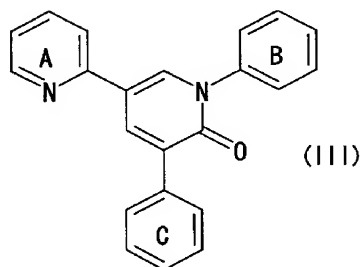
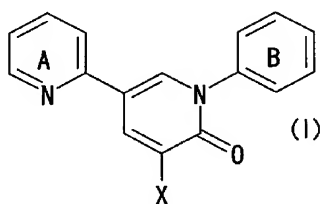
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/004100 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 213/64 (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/012364 (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (22) 国際出願日: 2005 年 7 月 5 日 (05.07.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2004-198709 2004 年 7 月 6 日 (06.07.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1120002 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 栢野 明生 (KAYANO, Akio) [JP/JP]; 〒3140255 茨城県鹿島郡波崎町大字砂山 2 2 番地 エーザイ株式会社 鹿島事業所内 Ibaraki (JP). 西浦 克智 (NISHIURA, Katutoshi) [JP/JP]; 〒3140255 茨城県鹿島郡波崎町大字砂山 2 2 番地 エーザイ株式会社 鹿島事業所内 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 浅村 皓, 外 (ASAMURA, Kiyoshi et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町 2 丁目 2 番 1 号 新大手町ビル 3 3 1 Tokyo (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 1,2-DIHYDROPYRIDINE-2-ONE COMPOUND

(54) 発明の名称: 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン化合物の製造方法



(57) Abstract: Disclosed is a method for commercially producing a 1,2-dihydropyridine-2-one compound represented by the following formula (III) (wherein the ring A and ring B are as defined below and the ring C represents an optionally substituted phenyl group) with high yield and high purity by reacting a compound represented by the following formula (I) (wherein the ring A represents an optionally substituted 2-pyridyl group, the ring B represents an optionally substituted phenyl group, and X represents a leaving group) with a boronic acid derivative in the presence of a palladium compound, a copper compound, a phosphorus compound and a base.

[続葉有]

## 明 細 書

## 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン化合物の製造方法

## 技術分野

[0001] 本発明は、式(I)で表される化合物に式(II)で表されるボロン酸誘導体を、パラジウム化合物、銅化合物、リン化合物および塩基の存在下反応させることを含む、式(III)で表される1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン化合物の製造方法に関する。

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オンに代表される式(III)で表される化合物は、例えばパーキンソン病、多発性硬化症、てんかん等の疾患に対する治療薬として有用である。

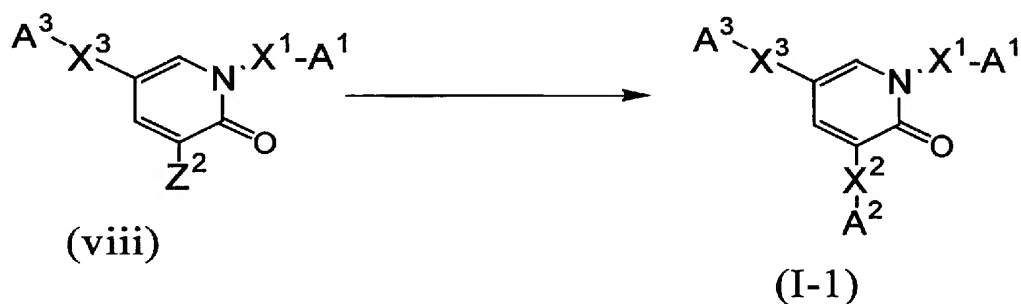
## 背景技術

[0002] 式(III)で表される化合物の製造方法の背景技術について説明する。

特許文献1の製造方法2には、化合物(I-1)を製造する最終工程について、化合物(viii)とアリールボロン酸誘導体とのパラジウム触媒を用いたカップリング反応の記載はあるが、本発明の特徴であるパラジウム化合物、銅化合物およびリン化合物の存在下での反応については何ら示唆も記載もない。

製造方法2

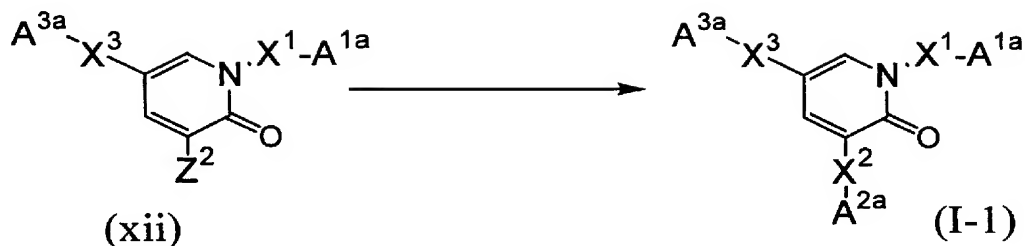
[化1]



特許文献1の製造方法3にも、化合物(I-1)を製造する最終工程について、化合物(xii)とアリールボロン酸誘導体とのパラジウム触媒を用いたカップリング反応の記載はあるが、本発明の特徴である、パラジウム化合物、銅化合物、リン化合物の存在下での反応については何ら示唆も記載もない。

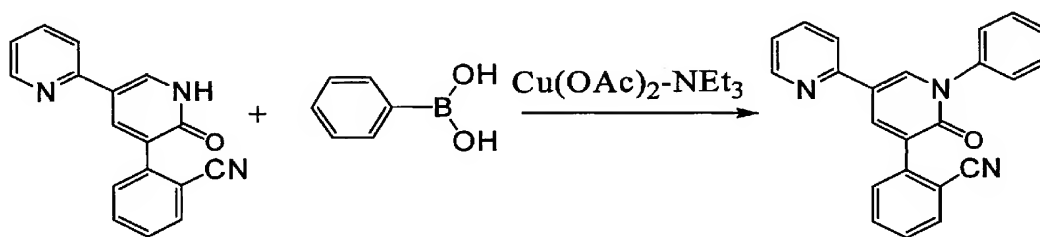
## 製造方法3

[化2]



式(III-a)の化合物は公知物質であり、特許文献1の実施例7において、以下の反応式に示すように、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-2(1H)-ピリドンとフェニルボロン酸を酢酸銅、トリエチルアミンの存在下反応させることにより製造できることが知られている。しかし、本発明の特徴である、式(I)で表される化合物に式(II)で表される化合物を、パラジウム化合物、銅化合物、リン化合物および塩基の存在下反応させることによる式(III)で表される化合物の製造方法に関しては何ら示唆も記載もない。

[0003] [化3]



[0004] 3-ブromo-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(III-a)に代表される式(I)で表される化合物については特許文献1の請求項49および実施例404にその製造方法に関する記載がある。

[0005] 一方、鈴木反応における銅触媒の効果については、非特許文献1に記載があるが、該文献には、「Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-CuI」の記載はあるが、沃化銅を出発物質に対して、1.1当量も多量に使用するものであり、本発明の特徴である、パラジウム化合物、銅化合物およびリン化合物の存在下での反応、特に触媒量の銅化合物存在下で反応を

進行させることについては何ら示唆も記載ない。

特許文献1:国際公開第01/96308号パンフレット

非特許文献1:G.M. Boland, 外3名、Synthesis neoflavones by Suzuki arylation of 4-substituted coumarins J.Chem.Soc.,Perkin Trans.1,2591-2587(1996)

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0006] 特許文献1記載の製造方法2および製造方法3記載のパラジウム触媒を用いる方法として、例えば「酢酸パラジウム触媒－炭酸セシウム－水」存在下反応を行った場合、化合物(II)の炭素－ボロン結合が会裂した化合物が相当量副生する(浦和世志雄 外2名、ファルマシア、35(7)、706-710(1999))と共に、ニトリル基等の置換基の加水分解が進行する等の諸問題がある。そのため、式(III)で表される化合物の工業的な製造方法が求められている。

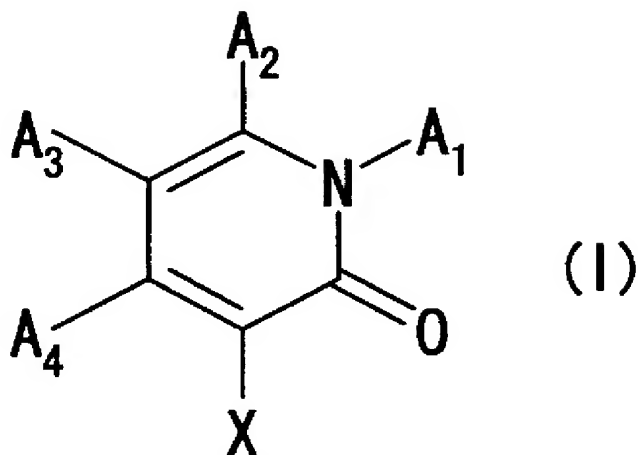
[0007] 従って本発明の目的は、優れたパーキンソン病、多発性硬化症、てんかん等の疾患に対する治療作用を有する、式(III)で表される化合物を良好な収率で、純度よく工業的に製造する方法を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究した結果、以下の製造方法を見出し、本発明を完成した。すなわち本発明は、以下の1)から13)の製造方法に関する。

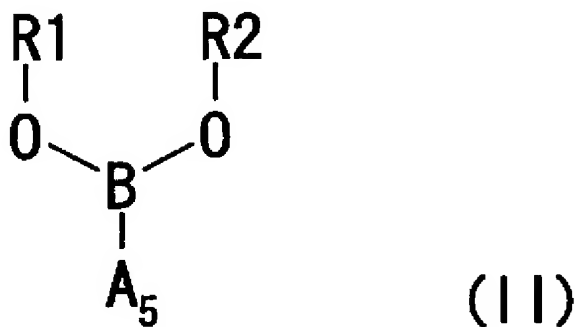
1)式(I)

[化4]



[式中、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$  および  $A_4$  は同一または相異なって、水素原子、置換基を有してもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基または置換基を有してもよい5ないし14員芳香族複素環基を、Xは脱離基を示す]で表される化合物またはその塩と式(II)

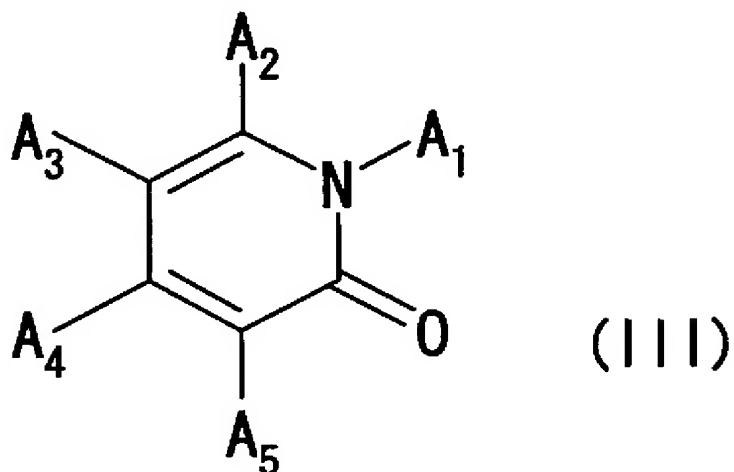
[化5]



[式中、 $A_5$  は置換基を有してもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基または置換基を有してもよい5ないし14員芳香族複素環基を、R1およびR2は、1)それぞれ同一または相異なって水素原子またはC1-6アルキル基を示し、2)R1およびR2がともに水素原子であるときにはボロキシン(三量体)を形成してもよく、または3)R1、R2、酸素原子およびボラン原子が一緒になって、1ないし4個のC1-6アルキル基で置換さ

れてもよい5または6員環基を形成する]で表される化合物とを、パラジウム化合物、銅化合物、リン化合物および塩基の存在下反応させることを含む、式(III)

[化6]



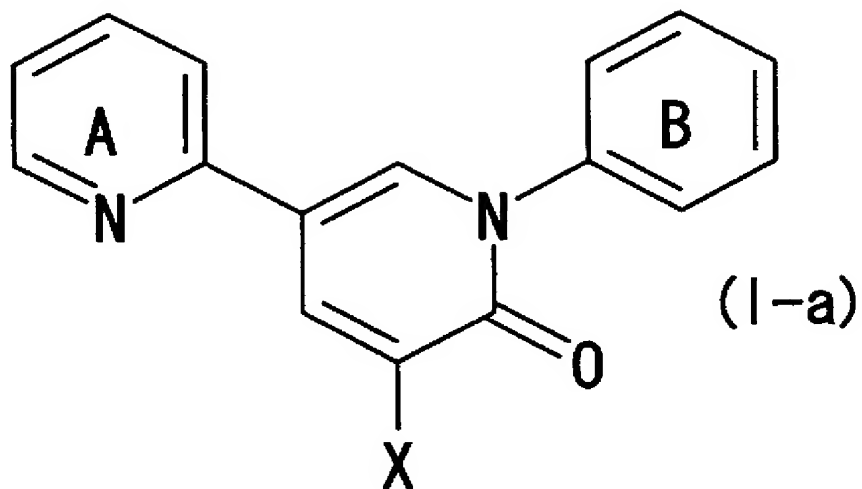
[式中、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$  および  $A_5$  は前記定義と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造方法。

2)  $A_2$  および  $A_4$  が水素原子である、1) 記載の製造方法。

3)  $A_1$ 、 $A_3$  および  $A_5$  が、フェニル基、ピリジル基、ピリミジル基、チエニル基またはフリル基である、1) または 2) 記載の製造方法。

4) 式(I-a)

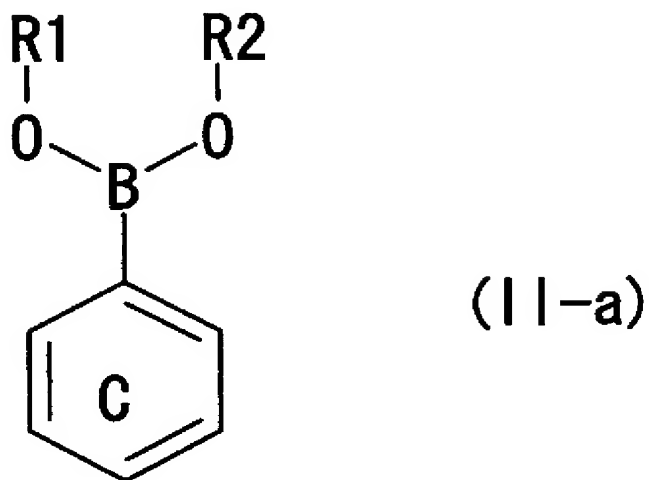
[化7]



[式中、A環は置換基を有してもよい2-ピリジル基を、B環は置換基を有してもよいフェニル基を、Xは脱離基を示す]

で表される化合物またはその塩と式(II-a)

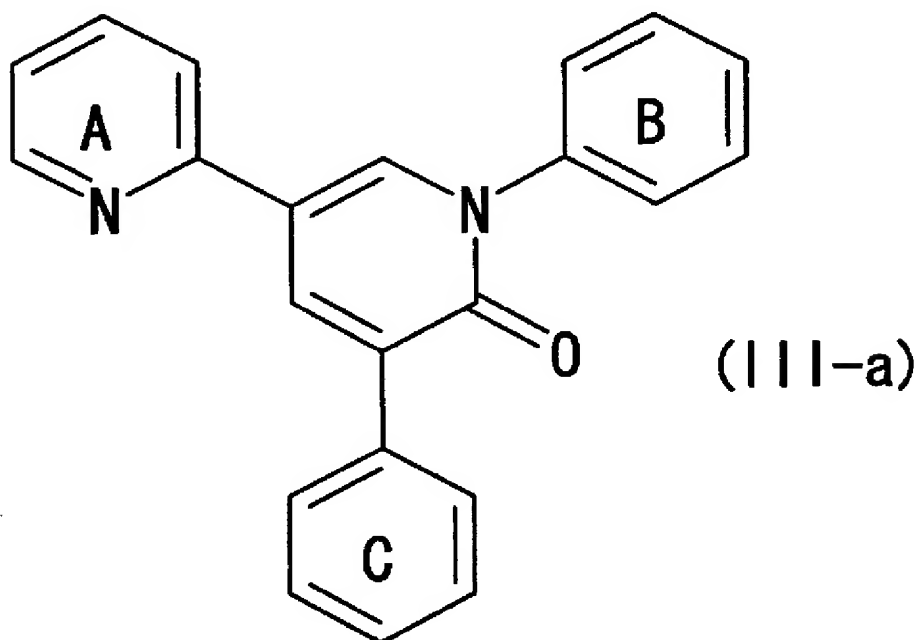
[化8]



[式中、C環は置換基を有してもよいフェニル基を、R1およびR2は、1)それぞれ同一または相異なって水素原子またはC1-6アルキル基を示し、2)R1およびR2がと

もに水素原子であるときにはボロキシシ(三量体)を形成してもよく、または3) R1、R2、酸素原子およびボラン原子が一緒になって、1ないし4個のC1-6アルキル基で置換されてもよい5または6員環基を形成する]で表される化合物とを、パラジウム化合物、銅化合物、リン化合物および塩基の存在下反応させて、式(III-a)

[化9]

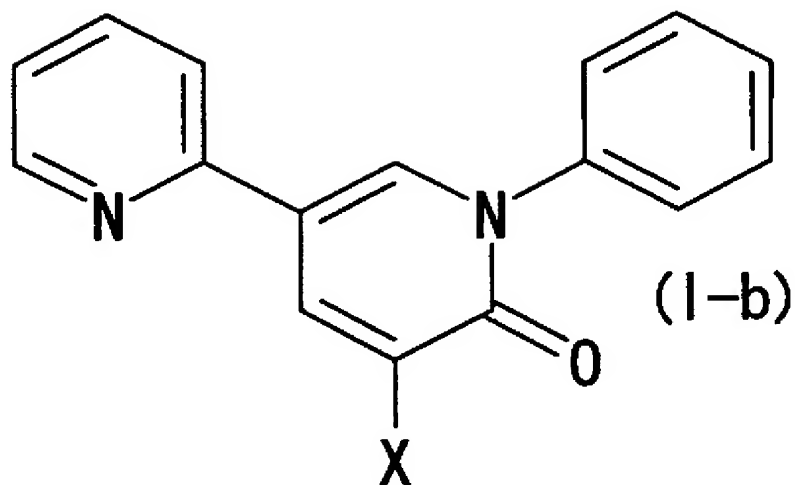


[式中、A環、B環およびC環は前記定義と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造する、1)から3)のいずれかに記載の製造方法。

5) 式(I-b)

[化10]

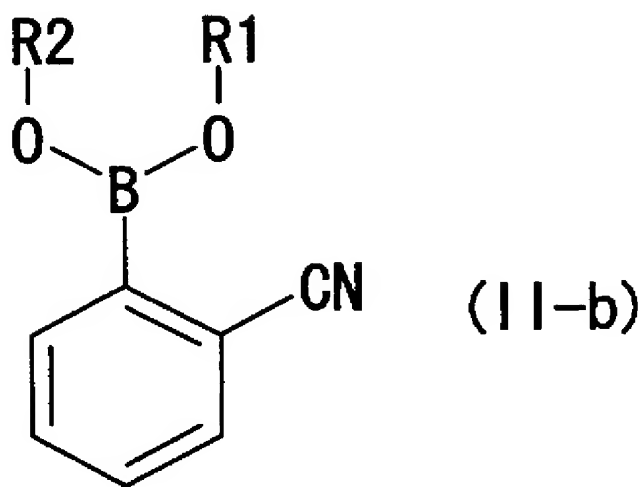




[式中、Xは脱離基を示す]

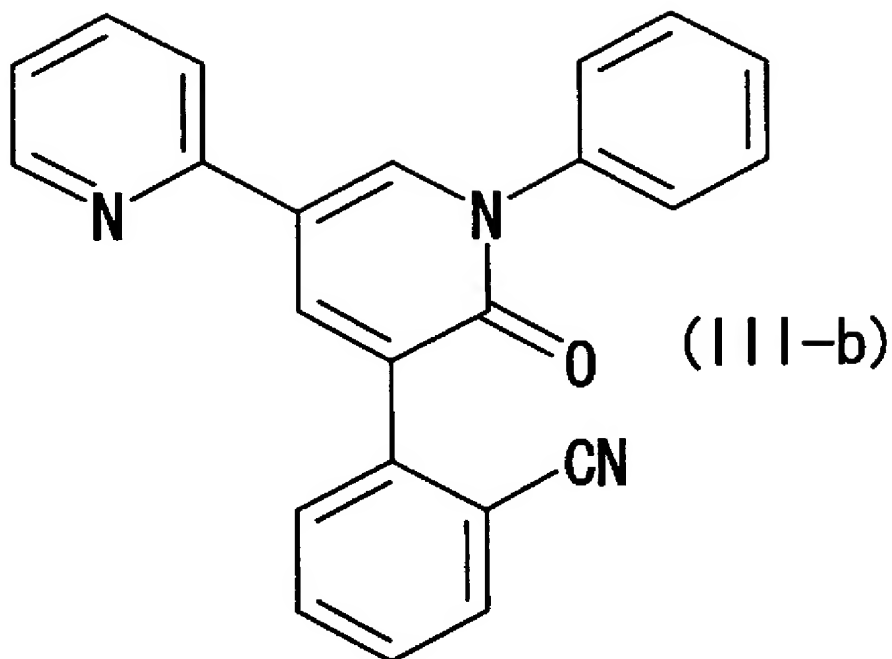
で表される化合物またはその塩と式(II-b)

[化11]



[式中、R1およびR2は前記定義と同意義を示す]で表される化合物とを、パラジウム化合物、銅化合物、リン化合物および塩基の存在下溶媒中にて反応させて、式(III-b)

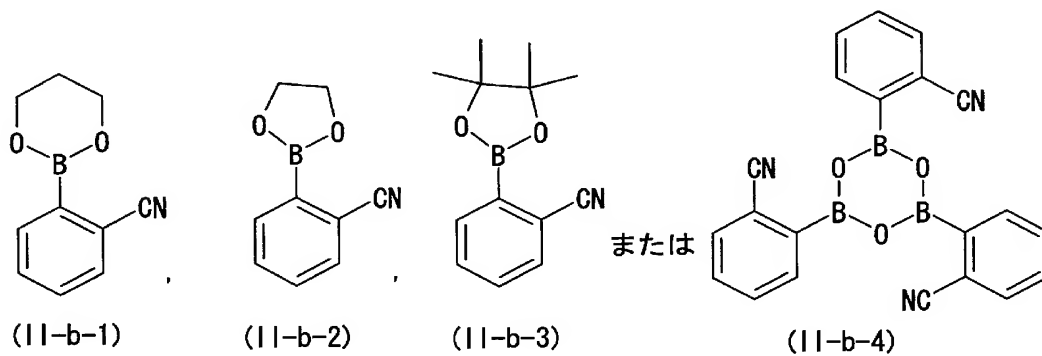
[化12]



で表される化合物またはその塩を製造する、4) 記載の製造方法。

6) 化合物(II-b)が、式(II-b-1)、式(II-b-2)、式(II-b-3)または式(II-b-4)

[化13]



で表される化合物である、5) 記載の製造方法。

7) Xがハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基である、1)から6)のいずれかに記載の製造方法。

8) パラジウム化合物が、酢酸パラジウム、塩化パラジウムまたは水酸化パラジウムである、1)から7)のいずれかに記載の製造方法。

9) リン化合物が、トリフェニルホスフィンまたはトリ-tert-ブチルホスフィンである、1)から8)のいずれかに記載の製造方法。

10) 銅化合物が、臭化第一銅、沃化第一銅、塩化第一銅または酢酸第一銅である、1)から9)のいずれかに記載の製造方法。

11) 塩基が炭酸セシウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムである、1)から10)のいずれかに記載の製造方法。

12) 銅化合物を、式(I)で表される化合物に対して、0.01—0.05倍モル量使用する、1)から11)のいずれかに記載の製造方法。

13) 反応は溶媒中で行い、反応溶媒として、1,2-ジメトキシエタンまたはトルエンを使用する、1)から12)のいずれかに記載の製造方法。

[0009] 次に、本明細書において使用する、記号または用語について説明する。

「6ないし14員芳香族炭化水素環式基」とは、6ないし14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基を示し、単環式基、二環式基および三環式基等の縮合環基も含まれる。当該基における具体的な例を挙げると、例えばフェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基等が挙げられる。

「5ないし14員芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群より選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5ないし14員芳香族複素環式基を示す。当該基における具体的な例を挙げると、1) 例えばピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジリル基、ナフチリジニル基、キノ

キサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基等の含窒素芳香族複素環式基、2) 例えばチエニル基、ベンゾチエニル基等の含硫黄芳香族複素環式基、3) 例えばフリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基等の酸素芳香族複素環式基、4) 例えばチアゾリル基、インチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基等の2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基などが挙げられる。

- [0010]  $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$  および  $A_4$  は、水素原子、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族炭化水素環基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を示す。より好ましくは、 $A_2$  および  $A_4$  は水素原子を、 $A_1$  および  $A_3$  は置換されてもよい6ないし14員芳香族炭素環基または置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基を示し、最も好ましくは、 $A_1$  および  $A_3$  は、例えば置換されてもよい、フェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、チエニル基、フリル基等を示す。
- [0011]  $A_5$  は、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族炭化水素環基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を示す。より好ましくは、置換されてもよい、例えばフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、ピロリジニル基等を示す。最も好ましくは、置換されてもよい、例えばフェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、チエニル基、フリル基等を示す。
- [0012] 上記式における  $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$  および  $A_5$  で示される基が、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族炭化水素環基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を示す場合は、1ないし4個の同一または相異なる下記の置換基を有

することができる。

上記式におけるA環は、置換基を有してもよい2-ピリジル基を示し、B環、C環は、それぞれ置換基を有してもよいフェニル基を示し、A環、B環およびC環も同様に、1ないし4個の同一または相異なる下記の置換基を有することができる。

- [0013] 置換基としては、例えば水酸基、ニトリル基、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、C3-8シクロアルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキルチオ基、C1-6アルコキシカルボニル基、C1-6アルカノイル基(C1-6アルキルカルボニル基)、C1-6アルキルスルホニル基、C1-6アルキル基で置換されてもよいアミノ基、ホルミル基で置換されてもよいアミノ基、C1-6アルカノイル基で置換されてもよいアミノ基、C1-6アルキルスルホニル基で置換されてもよいアミノ基、1個または2個のC1-6アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、C1-6アルコキシイミノ基等から選択される1ないし4個の置換基等が挙げられ、中でもニトリル基、ハロゲン原子が好ましい。
- [0014] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を示し、好ましくは、塩素原子、臭素原子である。
- [0015] 「C1-6アルキル基」とは、炭素数が1ないし6個のアルキル基を示す。好ましい基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、1-メチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2-エチルプロピル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基等の直鎖または分枝状アルキル基が挙げられる。
- [0016] 「C2-6アルケニル基」とは、炭素数が2ないし6個のアルケニル基を示す。好ましい基としては、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基等の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基が挙

げられる。

- [0017] 「C2-6アルキニル基」とは、炭素数が2ないし6個のアルキニル基を示す。好ましい基としては、例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等の直鎖状または分子鎖状のアルキニル基が挙げられる。
- [0018] 「C3-8シクロアルキル基」とは、炭素数3ないし8の環状アルキル基を示す。当該基における好ましい基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。
- [0019] 「C1-6アルコキシ基」とは、炭素数1ないしは6個のアルキル基において水素原子が酸素原子に置換された基を示す。好ましい基としては、例えばメキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、sec-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、i-ヘキシルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。
- [0020] 「C1-6アルキルチオ基」とは、炭素数1ないしは6のアルキル基において、1つの水素原子が硫黄原子に置換された基を示す。好ましい基としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、i-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、i-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、n-ヘキシルチオ基、1-メチルプロピルチオ基等が挙げられる。
- [0021] 「C1-6アルコキシカルボニル基」とは、上記アルコキシ基にカルボニル基が結合した基を示し、好ましくは、例えばメキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が挙げられる。

- [0022] 「C1-6アルカノイル基(C1-6アルキルカルボニル基)」とは、炭素数1ないしは6個のアルキル基において一つの水素原子がカルボニル基で置換された基を示し、好ましい基としては、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられる。
- [0023] 「C1-6アルキルスルホニル基」とは、炭素数1ないしは6個のアルキル基において一つの水素原子がスルホニル基で置換された基を示し、好ましい基としては、例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基等が挙げられる。
- [0024] 「C1-6アルキル基で置換されてもよいアミノ基」とは、炭素数1ないしは6個のアルキル基が結合したアミノ基を示し、好ましい基としては、例えばアミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基等が挙げられる。
- [0025] 「ホルミル基で置換されてもよいアミノ基」としては、例えばアミノ基、ホルミルアミノ基等が挙げられる。
- [0026] 「C1-6アルカノイル基で置換されてもよいアミノ基」とは、炭素数1ないしは6個のアルカノイル基が結合したアミノ基を示し、好ましい基としては、例えばアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等が挙げられる。
- [0027] 「C1-6アルキルスルホニル基で置換されてもよいアミノ基」とは、炭素数1ないしは6個のアルキルスルホニル基が結合したアミノ基を示す。好ましい基としては、例えばアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、n-プロパンスルホニルアミノ基、n-ブタンスルホニルアミノ基、N-メチルメタンスルホニルアミノ基等が挙げられる。
- [0028] 「1個または2個のC1-6アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基」とは、カルバモイル基の1または2の水素原子が、C1-6アルキル基でモノまたは二置換されていてもよい基を示す。好ましい基としては、例えばN-メチルカルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基等が挙げられる。
- [0029] 「C1-6アルコキシイミノ基」とは、イミノ基の水素原子がC1-6アルコキシ基で置換された基を示し、好ましい基としては、例えばメトキシイミノ基、エトキシイミノ基等が挙げられる。
- [0030] 「Xが脱離基」とは、Xがハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基またはアリール

スルホニルオキシ基を示す。

[0031] 「Xがハロゲン原子またはアルキルスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子等のハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のアルキルスルホニルオキシ基またはフェニルスルホニルオキシ基等のアリールスルホニルオキシ基を示す。より好ましくは、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のアルキルスルホニルオキシ基を示す。

[0032] 化合物(II)において、「R1およびR2は、1)それぞれ同一または相異なって水素原子またはC1-6アルキル基を示し、2)R1およびR2がともに水素原子であるときにはボロキシン(三量体)を形成してもよく、または3)R1、R2、酸素原子およびボラン原子とが一緒になって、1ないし4個のC1-6アルキル基で置換されてもよい5ないし6員環基を形成する」とは、その水酸基の水素原子がC1-6アルキル基で置換されてもよい、フェニルボロニックアシッド誘導体、その環状のメチレン基が、1ないし4個のC1-6アルキル基で置換されてもよい2-フェニル-[1, 3, 2]-ジオキソボリネート、その環状のメチレン基が1ないし4個のC1-6アルキル基で置換されてもよい2-フェニル-[1, 3, 2]-ジオキソボリネート誘導体等を示す。

特に「R1およびR2がともに水素原子であるときにはボロキシン(三量体)を形成してもよく」とは、R1およびR2がともに水素原子であるときには単量体、二量体、ボロキシン(三量体)その他の集合体を形成してもよいことを示す。

[0033] 「パラジウム化合物、銅化合物およびリン化合物」とは、下記パラジウム化合物から選択される1のパラジウム化合物、下記銅化合物から選択される1の銅化合物、下記リン化合物から選択される1のリン化合物を組み合わせたものを示す。

[0034] 化合物(I-a)は、式(I)で表される化合物に含まれ、 $A_1$ が置換基を有してもよいフェニル基、 $A_2$ および $A_4$ が水素原子、 $A_3$ が置換基を有してもよい2-ピリジル基の場合に相当する。

化合物(I-b)は、式(I-a)で表される化合物に含まれ、 $A_1$ がフェニル基、 $A_2$ および $A_4$ が水素原子、 $A_3$ が2-ピリジル基の場合に相当する。

化合物(II-a)は、式(II)で表される化合物に含まれ、 $A_5$ が置換基を有してもよい



フェニル基の場合に相当する。

化合物(II-b)は、式(II-a)で表される化合物に含まれ、 $A_5$ が2-シアノフェニル基の場合に相当する。

化合物(II-b-1)、(II-b-2)、(II-b-3)および(II-b-4)は、式(II-b)で表される化合物に含まれ、化合物(II-b-1)、(II-b-2)および(II-b-3)は、それぞれR1、R2、酸素原子およびボラン原子が一緒になって、1ないし4個のC1-6アルキル基で置換されてもよい5または6員環基を形成する場合に相当し、化合物(II-b-4)は、R1およびR2がともに水素原子であるときボロキシン(三量体)を形成している場合に相当する。

化合物(III-a)は、式(III)で表される化合物に含まれ、 $A_1$ および $A_5$ が置換基を有してもよいフェニル基、 $A_2$ および $A_4$ が水素原子、 $A_3$ が置換基を有してもよい2-ピリジル基の場合に相当する。

化合物(III-b)は、式(III-a)で表される化合物に含まれ、A環が2-ピリジル基、B環がフェニル基、C環が2-シアノフェニル基の場合に相当する。

[0035] 次に、本発明の製造方法について詳細に説明する。

[0036] 3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(III-a)に代表される式(III)で表される化合物の製造方法

該製造方法は、溶剤中、パラジウム化合物、銅化合物およびリン化合物存在下、式(I)で表される化合物と式(II)で表される化合物とを反応させることにより式(III)で表される化合物に変換することの特徴とする。

[0037] 本反応は、窒素、アルゴン等の不活性気体の気流下または雰囲気下でも行うことができる。

[0038] 化合物(I)は、後述の製造例2、「日本化学界編第4版 実験化学講座19 有機合成 I-炭素化合物・ハロゲン化合物」丸善株式会社、平成4年6月5日、p363-482に記載の方法により製造することができる化合物、公知の化合物、購入可能な化合物、または購入可能な化合物から当業者が通常行う方法により容易に製造することができる化合物を用いることができる。

化合物(II)としては、F.R.Beanら、J.Am.Chem.Soc.,54,4415(1932)、J.M.Sugiharaら

、J. Am. Chem. Soc., 80, 2443 (1958)等の記載の方法により製造することができる化合物、公知の化合物、購入可能な化合物、または購入可能な化合物から当業者が通常行う方法により容易に製造することができる化合物を用いることができる。

[0039] 本反応は溶媒中で行うのが好ましく、用いる反応溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はなく、例えばテトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル系溶剤、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶剤、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系溶剤、ジメチルスルホキシド等の有機溶媒、またはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒を用いることができる。好適には、例えば1, 2-ジメトキシエタンまたはトルエン等である。

[0040] 上記パラジウム化合物とは、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、テトラキス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム、酢酸パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリ-ortho-トリルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム、塩化パラジウム、水酸化パラジウム、硝酸パラジウム、ジ- $\mu$ -クロロビス( $\eta$ -アリル)パラジウム、ビス(アセチルアセトナト)パラジウム、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム等を意味する。好適には、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、水酸化パラジウム等である。

[0041] 上記銅化合物とは、フッ化第一銅、塩化第一銅、臭化第一銅、沃化第一銅、酢酸第一銅等を意味する。好適には、臭化第一銅、沃化第一銅、塩化第一銅または酢酸第一銅である。

[0042] 上記リン化合物とは、例えばトリフェニルホスフィン、トリ(2-メチルフェニル)ホスフィン、ビスジフェニルホスフィノメタン、ビスジフェニルホスフィノエタン、ビスジフェニルホスフィノプロパン、ビスジフェニルホスフィノブタン、ビスジフェニルホスフィノペンタン、ビスジフェニルホスフィノヘキサン、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビ

ナフチル、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリ(4-メチルフェニル)ホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、2-(ジtertブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等を意味する。好適には、例えばトリフェニルホスフィン、トリtertブチルホスフィンまたはトリ(4-メチルフェニル)ホスフィンであり、より好適には、トリフェニルホスフィンまたはトリ-tert-ブチルホスフィンである。

[0043] 上記塩基とは、例えば水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸カリウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム等の無機塩基、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtertブトキシド、カリウムtertブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリン、DBUまたはトリエチルアミン等の有機アミンを意味する。好適には、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウム等であり、より好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムである。

[0044] 反応温度は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬によって異なり、好適には、100℃～50℃(反応容器中の内温)であり、より好適には、90℃～60℃(反応容器中の内温)である。

[0045] 反応時間は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬、反応温度によって異なり、好適には、試薬を加えた後、上記反応温度にて1～10時間攪拌するのが好適であり、約4時間攪拌するのがより好適である。

[0046] 化合物(II)は、化合物(I)に対して1～10倍モルの量を用いることができ、好適には、1～3倍モルの量を用いることができ、より好適には、1.5倍モルの量を用いることができる。

[0047] 上記パラジウム化合物は、化合物(I)に対して0.001～0.1倍モルの量を用いることができ、好適には、0.01～0.05倍モルの量を用いることができ、より好適には、0.02倍モルの量を用いることができる。

[0048] 上記銅化合物は、化合物(I)に対して0.001～0.2倍モルの量を用いることができ、好適には、0.01～0.1倍モルの量を用いることができ、より好適には、0.05倍モ

ルの量を用いることができる。

[0049] 上記リン化合物は、化合物(I)に対して0.001～0.4倍モルの量を用いることができ、好適には、0.01～0.2倍モルの量を用いることができ、より好適には、0.05～0.1倍モルの量を用いることができる。

[0050] 上記塩基は、化合物(I)に対して1～10倍モルの量を用いることができ、好適には、1～5倍モルの量を用いることができ、より好適には、1.5倍モルの量を用いることができる。

[0051] 鈴木カップリングにおいては水を反応系に加えることにより、良好な結果を与えることが知られているが(“Efficient Synthesis of Losartan, A Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonist”, Robert D.Larsen他、J.Org.Chem.,1994,59,6391-6394, “Investigations into the Suzuki-Miyaura coupling aiming at multikilogram synthesis of E2040 using (o-cyanophenyl)boronic esters”, Y.Urawa他、J.Organometallic Chemistry, 653(2002),269-278)、本発明においても、水を添加することにより同様な効果が得られる。水は化合物(I)に対して1～20倍モルの量を用いることができ、好適には、1～10倍モルの量を用いることができ、より好適には、3～5倍モルの量を用いることができる。

[0052] 3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(III)は、塩にすることにより、安定に単離でき、かつほぼ無色の結晶として得られる。

「塩」とは、好ましくは、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機スルホン酸塩などが挙げられる。より好ましくは、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩などが挙げられ、最も好ましくは、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩または炭酸塩が挙げられる。

発明の効果

[0053] 本発明によれば、式(I)で表される化合物に、式(II)で表される化合物を、パラジウム化合物、銅化合物、リン化合物および塩基の存在下反応させることにより、式(III)で表される化合物を良好な収率で、純度よく工業的に製造することができる。

### 発明を実施するための最良の形態

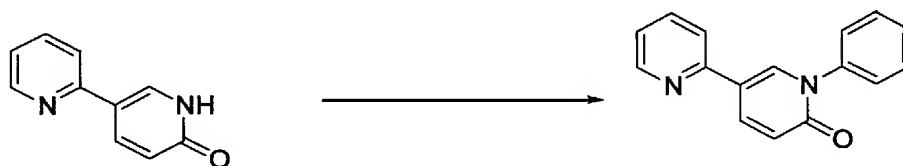
[0054] 以下に、実施例により、本発明をより詳細に説明するが、これらは例示的なものであって、本発明にかかる製造方法は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下の実施例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲に様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更は本願明細書にかかる特許請求の範囲に含まれるものである。

#### [0055] 実施例1

#### 3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンの合成

##### (1) 5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンの合成

[0056] [化14]



5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(WO2004/009553)(7.33kg)、トリフェニルボロキシシン(9.0kg)、酢酸銅(無水)(0.80kg)、水(0.50kg)、ピリジン(7.1kg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(66.7kg)の混合物を、反応容器内を窒素置換後、内温28℃で1時間攪拌した。

反応容器中へ9%酸素濃度に窒素で調整した空気を30L/minの速度で吹き込みながら、反応混合物を39℃から40℃(内温)で16時間攪拌し、反応混合物1Aを得た。

水(191kg)、25%アンモニア水(85.8kg)を別の反応容器に入れ、冷水で8.7℃まで冷却後、上記の反応混合物1Aを3分間かけて加えた。反応混合物を冷水にて

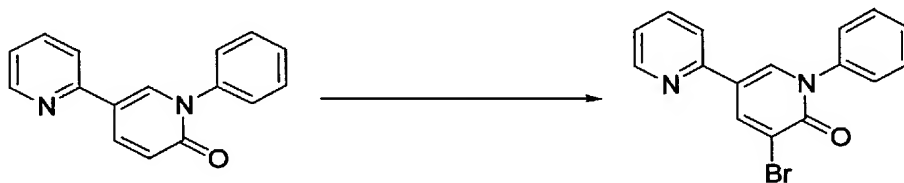
冷却下4時間攪拌した。反応混合物中の析出物を遠心分離機で濾取し、濾滓を水65kgで洗浄した。

析出物、水(97kg)、25%アンモニア水(43.5kg)を反応容器に投入し、25℃の温水で保温して1時間攪拌した。反応混合物中の析出物を遠心分離機で濾取し、濾滓を水32.6kgで洗浄後、減圧乾燥(60℃、18時間)を行い5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 9.6kgを得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.61–8.50 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H, ), 7.90 (d, 1H), 7.80 (ddd, 1H), 7.56–7.45 (m, 5H), 7.27 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H).

[0057] (2) 3-ブロモ-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンの合成

[0058] [化15]

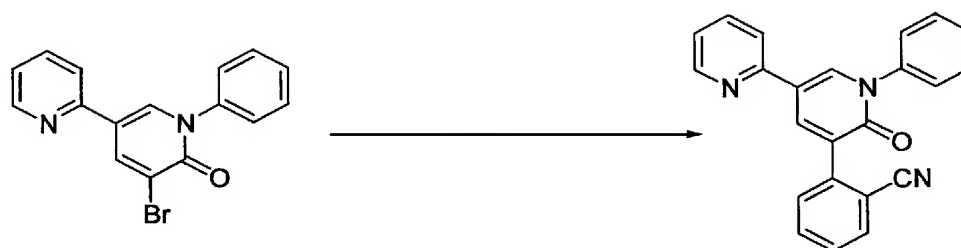


10L反応容器中に5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(200g)、N-ブロモスクシンイミド(157.7g)、酢酸エチル(4L)を加え、反応混合物を、窒素気流下30℃(外温)にて9時間20分攪拌した。この反応混合物中へ3%ヒドロサルファイト水溶液(2L)、トルエン(2L)を加えた後、55℃(外温)にて30分攪拌した。反応後、反応混合物中の水層(下層)を分離し、次いで有機層の水洗(水2L)を4回行い、攪拌減圧下溶媒を留去した。

その後さらに1,2-ジメトキシエタン(4L)を加え、減圧濃縮を行い、3-ブロモ-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン粗体を得た。

[0059] (3) 3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンの合成

[0060] [化16]



上記(2)において濃縮残渣として得られた3-ブロモ-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン粗体の全量が入った反応容器へ、2-(1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)ベンゾニトリル(214.9g)、酢酸パラジウム(3.44g)、トリフェニルホスフィン(16.07g)、ヨウ化第一銅(7.29g)、1,2-ジメトキシエタン(3.1L)、炭酸カリウム(158.8g)を加え、窒素雰囲気下、70℃(外温)、30分加熱撹拌し、次いで4時間、加熱還流下にて撹拌した。

その後、反応混合物中へ、70℃(外温)酢酸エチル(2.5L)を加え10分撹拌した。反応混合物を濾過し、さらに濾滓を酢酸エチル(2.5L)で洗浄した。この濾液すべてを反応容器へ移し、さらに12.5%アンモニア水(5L)を加え、60℃(外温)にて53分撹拌した。反応混合物中の下層(水層)を分離した。残った有機層中へ5%食塩水(2.5L)、25%アンモニア水(2.5L)を加え撹拌後、下層(水層)を分離し、さらに残った有機層中へ5%食塩水(5L)を加え撹拌後、下層(水層)を分離した。残った有機層を減圧濃縮し、その後アセトン4Lを加え減圧濃縮を行った。

この残渣にアセトン(7.2L)、水(0.8L)を加え、60℃(外温)で1時間10分撹拌し溶解した。次いで38℃(外温)にて18分間撹拌冷却した。反応混合物中へ、内温40℃で種結晶(3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンの水和物の結晶)1gを加え35℃(外温)にて30分間撹拌した。その後、反応混合物を30分ごとに外温を5℃ずつ下げて、外温10℃では17時間撹拌した。

撹拌下、反応混合物中へ水(2.29L)を3時間10分かけて滴下し、滴下後、さらに1時間20分撹拌した。反応混合物を濾過し、濾滓を50%アセトン-水2Lで洗浄し、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジ

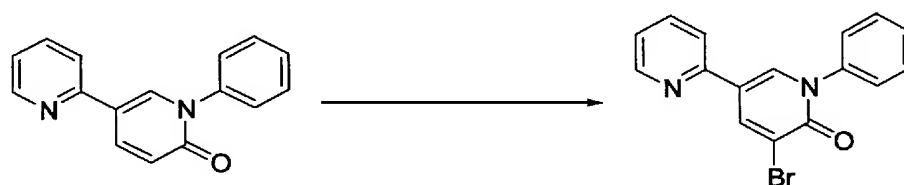
ン-2-オン(526. 28g)を湿体として得た。(乾燥重量として168. 3g)

[0061] 実施例2

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オンの合成

(1) 3-ブロモ-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オンの合成

[0062] [化17]



10L反応容器中に5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン(300g)、N-ブロモスクシンイミド(236. 5g)、N, N-ジメチルホルムアミド(1. 8L)を加え、反応混合物を、窒素気流下30℃(外温)にて3時間15分撹拌した。この反応混合物中へ2-プロパノール(4. 2L)を9分かけて滴下し、さらに水(2. 1L)を7分かけて加えた。撹拌しながら85℃(外温)に加熱し、内容物の溶解を確認後、外温を55℃にして1時間撹拌した。さらに40℃(外温)で22分、30℃(外温)に下げ、23分撹拌後、10℃(外温)に冷却して15時間15分撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を50%2-プロパノール-水(2. 4L)で洗浄後、減圧乾燥(60℃、6時間)を行い、3-ブロモ-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン 341. 45gを得た。収率86. 4%

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8. 59-8. 56 (m, 1H), 8. 50 (d, 1H), 8. 18 (d, 1H), 7. 72 (td, 1H), 7. 53-7. 41 (m, 6H), 7. 20 (ddd, 1H).

[0063] (2) 3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オンの合成

[0064] [化18]





3L反応容器中に3-ブロモ-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(100g)、2-(1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)ベンゾニトリル(85.7g)、酢酸パラジウム(1.37g)、トリフェニルホスフィン(6.4g)、ヨウ化第一銅(2.91g)、1,2-ジメトキシエタン(1.25L)、炭酸カリウム(63.4g)を加え、減圧と窒素による復圧による窒素置換を10回おこなった。窒素雰囲気下、加熱(油浴100℃)し、3時間40分撹拌した。

その後、反応混合物中へ酢酸エチル(750mL)を加え、反応混合物を濾過し、さらに濾滓を酢酸エチル(750mL)で洗浄した。この濾液へ水750mLと25%アンモニア水(250mL)を加え、60℃(外温)にて30分撹拌した。反応混合物中の下層(水層)を分離した。残った有機層中へ2.5%食塩水(370L)、25%アンモニア水(130mL)、1,2-ジメトキシエタン(500mL)を加え、60℃(外温)にて10分撹拌後、下層(水層)を分離し、さらに残った有機層中へ2.5%食塩水(370mL)、25%アンモニア水(130mL)、1,2-ジメトキシエタン(200mL)を加え、10分撹拌後、下層(水層)を分離した。残った有機層中へ2.5%食塩水(500mL)、1,2-ジメトキシエタン(200mL)を加え、60℃(外温)にて10分撹拌後、下層(水層)を分離した。残った有機層を減圧濃縮(外温65℃)し、その後アセトン2Lを加え減圧濃縮(外温60℃)を行った。

この残渣にアセトン(2.88L)、水(320mL)を加え、55℃(外温)で1時間10分撹拌し溶解した。次いで38℃(外温)にて38分間撹拌冷却した。反応混合物中へ、内温40℃で種結晶(3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンの水和物の結晶)500mgを加え外温30℃に変更して1時間撹拌した。外温20℃に変更して1時間撹拌した後、外温8℃で1時間20分

撹拌した。

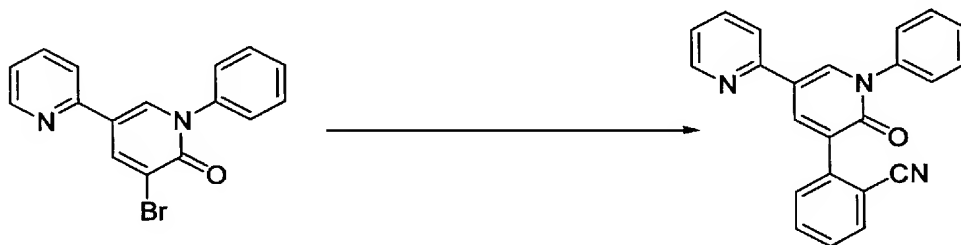
撹拌下、反応混合物中へ水(915mL)を2時間50分かけて滴下し、滴下後、さらに14時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾滓を50%アセトノー水500mLで洗浄し、さらに水500mLで洗浄して、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(251.5g)を湿体として得た。(乾燥重量として83.3g)

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.61–8.57 (m, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.83 (td, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.74–7.70 (d-like, 1H), 7.61–7.48 (m, 6H), 7.29 (dd, 1H).

[0065] 実施例3

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンの合成

[0066] [化19]



5L反応容器中に3-ブromo-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(188g)、2-(1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)ベンゾニトリル(161.2g)、酢酸パラジウム(2.58g)、トリフェニルホスフィン(12.07g)、1,2-ジメキシエタン(2.82L)およびイオン交換水(41.4mL)を加え、撹拌しながら減圧と窒素による復圧による窒素置換を4回行った。反応液に炭酸カリウム(119.14g)を加え、さらに減圧と窒素による復圧による窒素置換を5回行った後、窒素雰囲気下、加熱(油浴95℃)し、反応混合物を還流下1時間49分撹拌した。

その後、油浴をはずし65.4℃(内温)で反応混合物中へ酢酸エチル(800mL)を

加え、反応混合物を濾過し、さらに濾滓を酢酸エチル(2.4L)で洗浄した。この濾液(5.28kg)を2分割(2.64kg×2)し、それぞれを5L反応容器に移し、それぞれにトリメルカプトトリアジン(3.05g)、酢酸エチル(380mL)を加えて50℃(油浴外温)で反応混合物を13時間10分撹拌した。あらかじめメタノールで1L、酢酸エチル(1L)でリンスしたセライト(94g)を用いて、2つの溶液を連続的に濾過し、濾滓を酢酸エチル:1, 2-ジメトキシエタン=4:3混液(1.35L)でリンスした。濾液を20L分液装置に移し、濃塩酸(700mL)とイオン交換水(4.2L)で調製した塩酸を濾液に加えて37.6℃(内温)で8分撹拌後、水層(下層)を分離した。さらに有機層に2N-塩酸(3.8L)を加えて39.3℃(内温)で8分撹拌後、水層(下層)を分離した。水層をまとめてこれに酢酸エチル(3L)を加え8分撹拌後、さらに酢酸エチル(3L)を加え5分撹拌した後、水層(下層)を分離した。この水層を冷水浴で20℃(内温)に撹拌冷却後、氷水浴で冷却しながら、25%アンモニア水(2.25L)を27分かけて滴下した。さらに3時間26分撹拌した。反応混合物を減圧下濾過した後、濾滓をイオン交換水(3L)で洗浄した。濾滓を送風乾燥(60℃、16時間6分)して、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(162.62g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.60–8.57 (m, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.83 (td, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61–7.48 (m, 6H), 7.30 (dd, 1H).

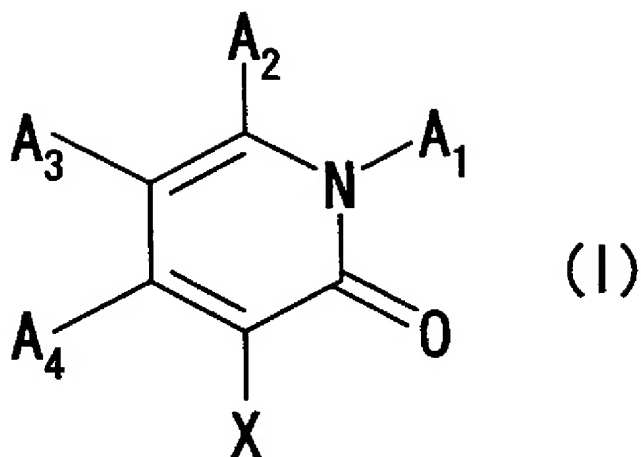
#### 産業上の利用可能性

[0067] 本発明によれば、式(I)で表される化合物に、パラジウム化合物、銅化合物およびリン化合物存在下、式(II)で表されるボロン酸誘導体を反応させることにより、パーキンソン病、多発性硬化症、てんかん等の疾患に対する治療薬として有用な3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンに代表される式(III)で表される化合物を良好な収率で、純度よく工業的に製造することができる。

## 請求の範囲

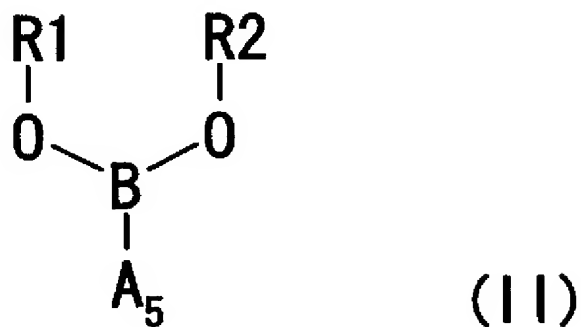
[1] 式(I)

[化1]



[式中、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$  および  $A_4$  は同一または相異なって、水素原子、置換基を有してもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基または置換基を有してもよい5ないし14員芳香族複素環基を、Xは脱離基を示す]で表される化合物またはその塩と式(II)

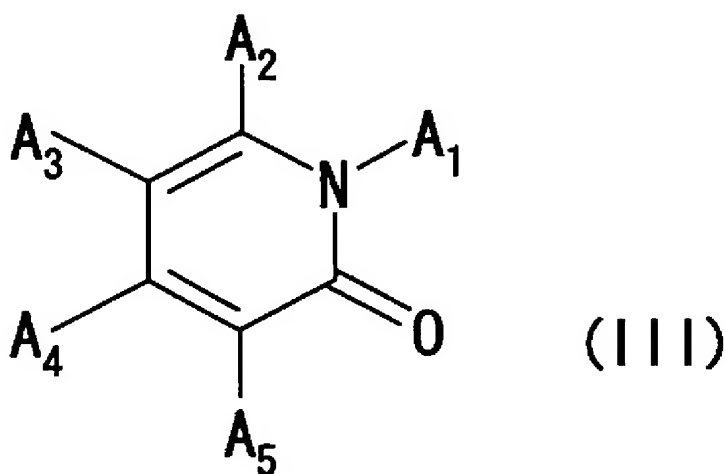
[化2]



[式中、 $A_5$  は置換基を有してもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基または置換基を有してもよい5ないし14員芳香族複素環基を、R1およびR2は、

1)それぞれ同一または相異なって水素原子またはC1－6アルキル基を示し、2)R1およびR2がともに水素原子であるときにはボロキシン(三量体)を形成してもよく、または3)R1、R2、酸素原子およびボラン原子が一緒になって、1ないし4個のC1－6アルキル基で置換されてもよい5または6員環基を形成する]で表される化合物とを、パラジウム化合物、銅化合物、リン化合物および塩基の存在下反応させることを含む、式(III)

[化3]



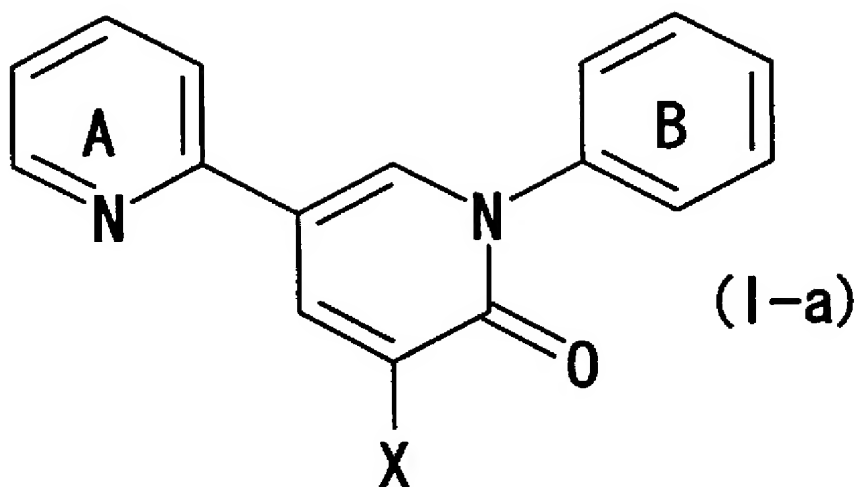
[式中、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$  および  $A_5$  は前記定義と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造方法。

[2]  $A_2$  および  $A_4$  が水素原子である、請求項1記載の製造方法。

[3]  $A_1$ 、 $A_3$  および  $A_5$  が、フェニル基、ピリジル基、ピリミジル基、チエニル基またはフリル基である、請求項1または2記載の製造方法。

[4] 式(I-a)

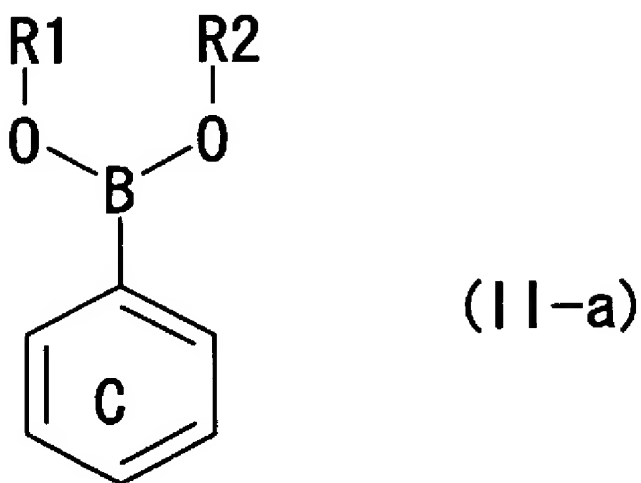
[化4]



[式中、A環は置換基を有してもよい2-ピリジル基を、B環は置換基を有してもよいフェニル基を、Xは脱離基を示す]

で表される化合物またはその塩と式(II-a)

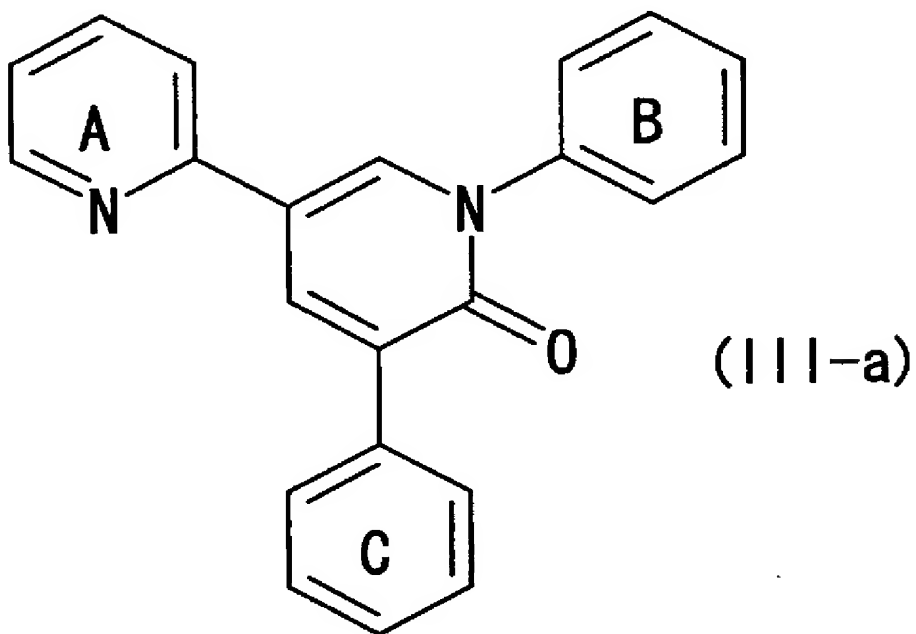
[化5]



[式中、C環は置換基を有してもよいフェニル基を、R1およびR2は、1)それぞれ同一または相異なって水素原子またはC1-6アルキル基を示し、2)R1およびR2がと

もに水素原子であるときにはボロキシシ(三量体)を形成してもよく、または3) R1、R2、酸素原子およびボラン原子が一緒になって、1ないし4個のC1-6アルキル基で置換されてもよい5または6員環基を形成する]で表される化合物とを、パラジウム化合物、銅化合物、リン化合物および塩基の存在下反応させて、式(III-a)

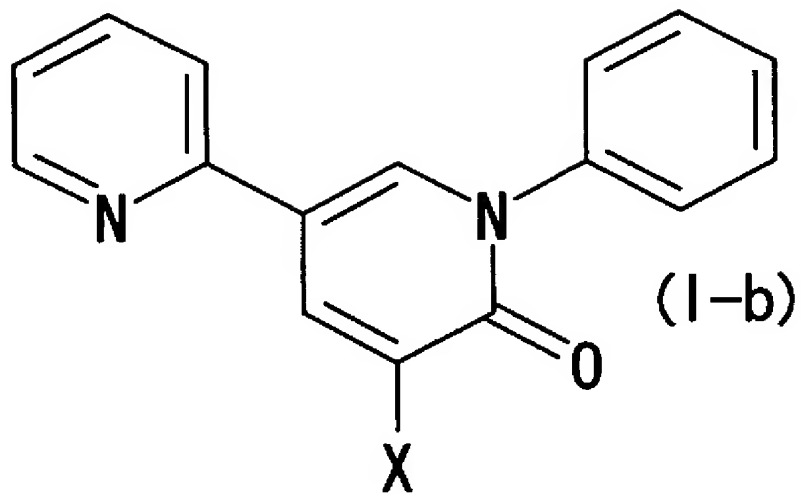
[化6]



[式中、A環、B環およびC環は前記定義と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造する、請求項1から3のいずれかに記載の製造方法。

[5] 式(I-b)

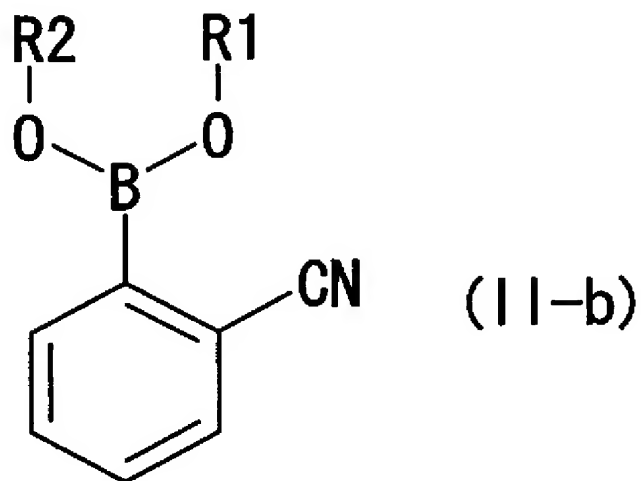
[化7]



[式中、Xは脱離基を示す]

で表される化合物またはその塩と式(II-b)

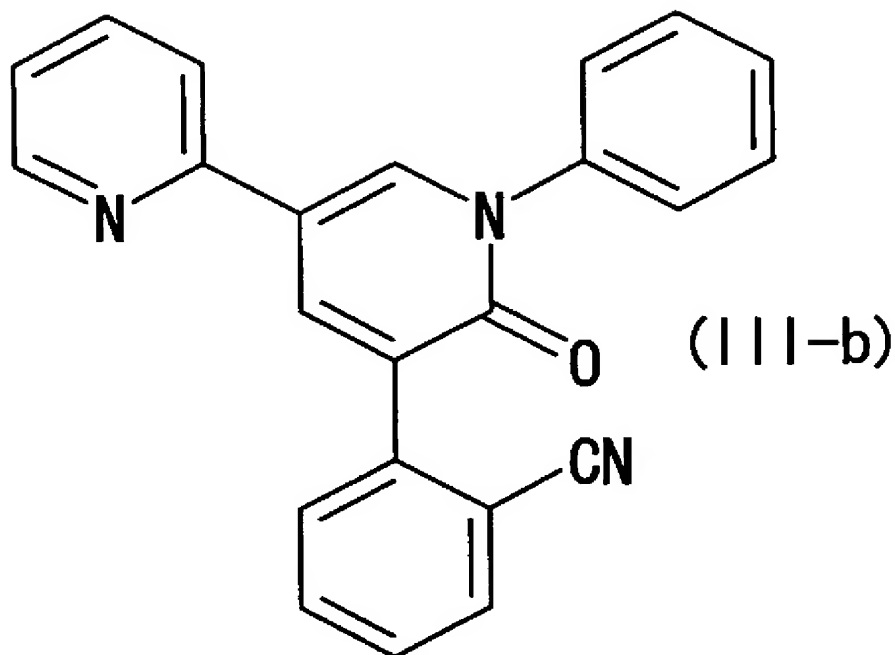
[化8]



[式中、R1およびR2は前記定義と同意義を示す]で表される化合物とを、パラジウム化合物、銅化合物、リン化合物および塩基の存在下溶媒中にて反応させて、式(III-b)



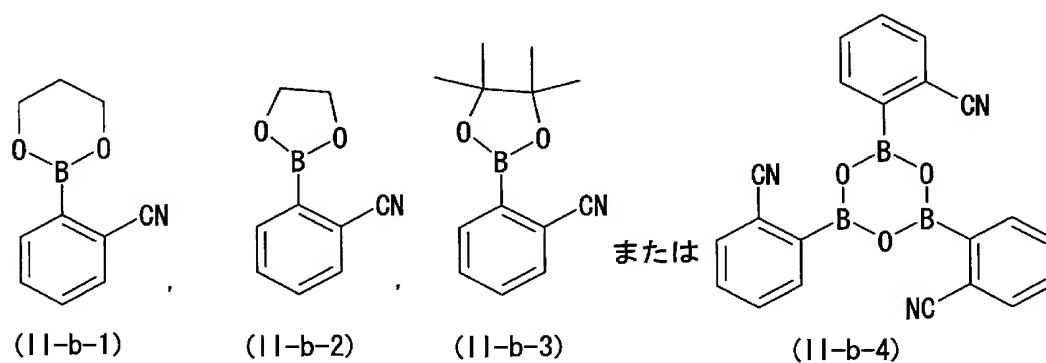
[化9]



で表される化合物またはその塩を製造する、請求項4記載の製造方法。

- [6] 化合物(II-b)が、式(II-b-1)、式(II-b-2)、式(II-b-3)または式(II-b-4)

[化10]



で表される化合物である、請求項5記載の製造方法。

- [7] Xがハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ

基である、請求項1から6のいずれかに記載の製造方法。

- [8]     パラジウム化合物が、酢酸パラジウム、塩化パラジウムまたは水酸化パラジウムである、請求項1から7のいずれかに記載の製造方法。
- [9]     リン化合物が、トリフェニルホスフィンまたはトリ-tert-ブチルホスフィンである、請求項1から8のいずれかに記載の製造方法。
- [10]    銅化合物が、臭化第一銅、沃化第一銅、塩化第一銅または酢酸第一銅である、請求項1から9のいずれかに記載の製造方法。
- [11]    塩基が炭酸セシウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムである、請求項1から10のいずれかに記載の製造方法。
- [12]    銅化合物を、式(I)で表される化合物に対して、0.01—0.05倍モル量使用する、請求項1から11のいずれかに記載の製造方法。
- [13]    反応は溶媒中で行い、反応溶媒として、1,2-ジメトキシエタンまたはトルエンを使用する、請求項1から12のいずれかに記載の製造方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/012364

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D213/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D213/64

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/047577 A2 (EISAI CO., LTD.), 12 June, 2003 (12.06.03), & EP 1465626 A2	1-13
Y	WO 01/96308 A1 (EISAI CO., LTD.), 20 December, 2001 (20.12.01), & EP 1300396 A1 & US 2004/0023973 A1	1-13
Y	J.Amer.Chem.Soc., Vol.124, No.40, 2002, pages 11858 to 11859	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
01 September, 2005 (01.09.05)Date of mailing of the international search report  
20 September, 2005 (20.09.05)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.7 C07D213/64

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.7 C07D213/64

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 03/047577 A2 (EISAI CO LTD) 2003.06.12 & EP 1465626 A2	1 ~ 13
Y	WO 01/96308 A1 (エーザイ株式会社) 2001.12.20 & EP 1300396 A1 & US 2004/0023973 A1	1 ~ 13
Y	J Amer Chem Soc, Vol.124, No.40, 2002, pp.11858-11859.	1 ~ 13

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.09.2005

国際調査報告の発送日

20.9.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

8829